

细胞凋亡与自噬在心血管疾病中的作用研究

杨雅瑾 林小凤 陈尚瑜 费燕 (解放军第175医院/厦门大学附属东南医院药学科 福建漳州 363000)

摘 要 细胞凋亡与自噬是普遍存在于各种细胞内的生命现象,广泛参与了机体的生理、病理过程,且二者有着多因子、多通路的相互影响,这种错综复杂的关系贯穿于各种心血管疾病的始终,对多种心血管疾病的发生发展转归起重要作用。现对细胞凋亡与自噬及其相互关系进行梳理,并综述其在心血管疾病中的作用。

关键词 细胞凋亡;自噬;相互关系;心血管疾病

中图分类号: R364 文献标识码: A 文章编号: 1008-049X(2017)09-1628-03

Function of Apoptosis and Autophagy in Cardiovascular Diseases

Yang Yajin, Lin Xiaofeng, Chen Shangyu, Fei Yan (Department of Pharmacy, the 175th Hospital of PLA/Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China)

ABSTRACT Apoptosis and autophagy are common life phenomenon in various cells, which widely involve in physiological and pathological processes, and interact with one another by many factors and multiple pathways. This intricate relationship runs through a variety of cardiovascular diseases, and plays an important role in the occurrence, development and prognosis of many cardiovascular diseases. The effects of apoptosis and autophagy and their interrelationship in cardiovascular diseases were reviewed and summarized in this paper.

KEY WORDS Apoptosis; Autophagy; Relationship; Cardiovascular diseases

细胞凋亡是一种主动、序贯并由多种基因及蛋白酶调控的程序化死亡过程。细胞自噬是真核生物细胞利用溶酶体对蛋白质及细胞器进行降解,以实现细胞器更新及维持细胞平衡的细胞存活过程^[1]。凋亡与自噬的作用机制和信号分子都极具复杂性、多样性,既相互独立又密切相关,二者常具有共用且相同的刺激因素和调节蛋白。随着诱发阈值和门槛不同有着不同的协调和转换机制^[2];且自噬与凋亡在多种心血管疾病的发生发展中扮演了重要角色,既有保护作用也能促进疾病进展。现总结细胞凋亡与自噬及其相互关系,并综述其在心血管疾病中的作用。

1 细胞凋亡与心血管疾病

细胞凋亡受许多相关基因调控,有抑制凋亡基因(CrmA、mcl-1、ced-4、Dad-1、Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w等)、促进凋亡基因(p53、c-myc、ced-3、ced-4、Fas、Bax、Bad、Bak等)和双向调控基因(Bclx、C-myx等)。不同诱导因素也导致细胞凋亡的途径不同,激活方式有受B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)家族蛋白调控的内部途径、由肿瘤坏死因子介导的天冬氨酸蛋白酶家族(caspase)活化引起的外部途径及内质网应激相关因子CCAAT介导的凋亡途径^[3-4]。

近年来,越来越多的研究发现心血管病患者及动物心血管病模型的病理条件可引发超常的心肌细胞凋亡,并有影像学资料为证^[5]。缺血再灌注损伤后,调控凋亡蛋白p53基因及其产物蛋白表达增加并与缺血再灌注呈相关性,抑制p53蛋白的阳性表达可抑制凋亡从而保护细胞^[6]。除了p53,促凋亡蛋白和Bax等基因相关产物增多触发心肌细胞凋亡参

与了急性心肌梗死及左室重构。心肌缺血、缺氧或再灌注损伤可引起心肌细胞的凋亡,线粒体跨膜电位的突降、PT通道开放及细胞色素C、AIF、caspase2、caspase3、caspase9的释放参与了凋亡过程。高血压的各种病理因素如血管紧张素II、机体交感活性的异常、心脏电活动的紊乱如先天性心脏阻滞、房颤、心率失常等也加速了心肌细胞的凋亡,而p38 β 跨膜介导分子gp130等有阻止心肌凋亡的作用。动脉粥样硬化的各种致病因素如肿瘤坏死因子(TNF)、内毒素、自由基、氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL)及血小板的异常表达激活等可诱发血管内皮细胞发生凋亡^[7]。氧化型胆固醇水平偏高可触发氧化应激,caspase-3、PKC的参与启动了红细胞凋亡程序,而红细胞的过度凋亡使免疫细胞及内皮细胞的炎症改变,更加速了动脉粥样硬化及心力衰竭的进展^[8]。

2 细胞自噬与心血管疾病

多种自噬相关基因(ATG)构成了自噬通路的核心组分,且参与了非选择性和选择性自噬过程^[9]。自噬是一个多步骤的调节过程,与多因子多通路相关,包括Bcl-2蛋白家族、腺苷酸环化蛋白激酶(AMPK)通路、mTOR通路、p53通路等,传导途径非常复杂。根据转运方式以及触发机制的不同,分为巨自噬、微自噬、分子伴侣介导自噬3种^[10]。

自噬的功能转化在缺血再灌注中有具体体现,其在缺血阶段保护细胞,而在再灌注阶段则有害^[11]。自噬在心力衰竭时也扮演双重作用,自噬可移除受损的细胞器,却也参加了心肌细胞的破坏^[12]。在动脉粥样硬化中,脂质负荷激活巨自噬,并通过5-三磷酸腺苷结合蛋白介导胆固醇向外转

基金项目: 2013年度南京军区医学科技创新课题(编号: MS098)

通讯作者: 费燕 Tel: (0596) 2975795 E-mail: feiyanfy@126.com

运^[13]。然而,尽管自噬是动脉粥样硬化斑块消退的调脂治疗策略,但过度激活的自噬可能触发自噬介导的细胞死亡,导致斑块不稳定。高血压患者心脏存在一定程度的肥大改变,自噬过度激活可能导致细胞死亡,加重高血压相关心脏疾病症状。用药物抑制原发性高血压大鼠延髓头端腹外侧的自噬活动可以降低血压,提示抑制自噬可为控制高血压提供新的治疗路径。

3 细胞凋亡与自噬之间的相互作用对心血管疾病的影响

3.1 细胞凋亡对自噬的影响

Bcl-2 家族和调控自噬的相关基因 Beclin1 是自噬与凋亡通路的交叉点。细胞的促凋亡作用与抗凋亡作用决定于 Bax,当其与自身形成同源二聚体时则促进凋亡,当与 Bcl-2 形成异源二聚体时则抗凋亡^[14]。Beclin1 与 Bcl-2/Bcl-XL 竞争性结合,可通过死亡相关蛋白激酶上调自噬^[15]。而在衰老细胞中,抗凋亡的 Bcl-2 家族蛋白和自噬小体组装蛋白 Beclin1 大量结合后,阻止自噬小体组装,诱导自噬反应受损^[16,17]。

p62 是很多蛋白质以及线粒体选择性自噬性降解过程的关键因子,p62 对 caspase8 的有效激活至关重要,但当死亡受体激活时,caspase8 又可清除 p62,caspase8 还可通过自噬而被降解。由此可见,凋亡可改变 p62 及 p62 依赖物的自噬性降解,自噬可改变凋亡的程度和动力,两者之间存在一种复杂的平衡^[18]。

3.2 自噬对凋亡的影响

单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)在细胞氧化应激、能量不足时,一磷酸腺苷/三磷酸腺苷比值增加,促活化的磷酸化 TSC2 蛋白与 Rheb GTP 酶结合,使具有哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)结合活性的 GTP-Rheb 转变为 GDP-Rheb,为避免此酶活化 mTOR,细胞发生自噬^[19]。各种生长因子、胰岛素受体亚单位 1 和亚单位 2 与相应 G 蛋白偶联受体、蛋白酪氨酸激酶受体等结合,介导生成 3',5'-三磷酸酯酰肌醇生成,从而激活下游的蛋白激酶 B(Akt),导致 TSC2 蛋白和富脯氨酸 Akt 底物 40 的磷酸化及失活,进一步激活 mTOR 抑制自噬。以上调控自噬的细胞因子和通路同样对凋亡也产生直接或间接的影响。介导自噬的 PI3K/Akt 信号传导通路也能调控多个与细胞凋亡有关的蛋白或家族,如叉头转录因子、Bcl-2 家族、caspase9 和细胞凋亡抑制蛋白等均可抑制细胞凋亡^[20]。TLR3 是分布于不同的免疫细胞表面的一种跨膜转导蛋白,特异性通过衔接蛋白 Trif 传导,TLR3-Trif 信号蛋白可直接被自噬受体降解,自噬受抑制,进而减弱 TLR3-Trif 降解触发的凋亡^[21,22]。目前的主流观点支持自噬诱导细胞发生凋亡抵抗,当细胞自噬受阻,凋亡进程明显加速^[23]。

3.3 细胞凋亡与自噬相互作用对心血管疾病的影响

3.3.1 心肌梗死 恰当的自噬水平可维持细胞稳态,促进细胞生存,但过强的细胞自噬却促进细胞凋亡及坏死^[24]。在心血管系统,尤其是心脏组织,恰当的自噬水平表现为较强的保护作用,阻断自噬可导致心肌梗死面积扩大,加快缺血再灌注心肌细胞的凋亡^[25]。王路乔等^[26]证实在缺氧复氧

诱导的大鼠乳鼠心肌细胞中,与自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 II 升高相伴随的是凋亡相关蛋白 Bim、caspase3、active、GytC 的激活,抑制过度自噬可下调 Bim 和凋亡的最终执行者 caspase-3 发挥抗凋亡作用,这提示 Bim 可能是凋亡与自噬相互联系的桥梁。烟酰胺磷酸核糖转移酶通过增加烟酰胺腺嘌呤二核苷酸和 ATP 水平保护心肌细胞损伤、抑制凋亡并激活自噬^[27]。Bcl2/腺病毒 E1B-19kD 相互作用蛋白(BNIP)介导的线粒体自噬在 p53 负调节下,通过抑制线粒体自噬使梗死区病理重塑,加重心梗过程中的心肌凋亡,同样也可抑制 p53 敲除鼠心梗处的心悸重塑和凋亡^[28]。活性氧(ROS)是心肌缺血/再灌注损伤中细胞凋亡和自噬的共同激活介质^[29]。ROS 介导心肌细胞自噬/自噬性死亡效应。类似地,I/RI 诱导 ROS 爆发,导致心肌细胞凋亡,氯离子通道阻断剂茚满酮复合物(DCIPIB)可通过抑制 ROS 表达,抑制心肌 I/RI 诱发的细胞凋亡,改善心脏功能^[30]。

3.3.2 高血压 在高血压心脏损伤中,巨噬细胞活化,加速分泌 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 、TGF- β 和干扰素(INF)- γ ,加剧炎症和免疫反应损伤心脏功能。自噬通过消化受损蛋白质及细胞器,减轻 DNA 损伤从而阻止细胞凋亡。此外,自噬也在凋亡小体的启动时供给能量促进凋亡。心脏特异性缺乏自噬基因 Atg5 可导致心肌肥大、左心室收缩和舒张功能障碍,Atg5 在调节自噬的同时可被钙蛋白酶裂解后形成具有促凋亡作用的片段^[31]。调节自噬的 AMPK/mTOR 通路对凋亡也有影响,尉娜等^[22]证明缺氧可激活脑血管内皮细胞中的 AMPK 通路,降低 mTOR 磷酸化水平,抑制该内皮细胞的增殖和代谢,可促进其凋亡。聚能金属硫蛋白(MT)可诱导 mTOR 沉默,恢复心肌自噬水平,并通过改善线粒体功能和降低膜电位水平、降低内质网应激和减少心肌细胞凋亡保护心肌两种机制有效减轻左旋硝基精氨酸诱导的高血压所致的心肌损伤^[32]。

3.3.3 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化性疾病中硬化斑块的稳定性牵涉急性血管意外事件的发生,自噬也参与了斑块稳定性的调控。ox-LDL 一方面可维持巨噬细胞的营养并促进炎症细胞因子的分泌,另一方面在危急情况下诱发自噬性保护,ox-LDL 既维持这种自噬环境同时也避免巨噬细胞发生更多自噬而死亡。而抑制自噬后,Bcl 家族 Bax 促凋亡分子通过线粒体膜通透性增加,促使细胞色素 C 释放,从而促进凋亡。通过激发巨噬细胞源性泡沫细胞发生 caspase 所依赖的凋亡,可降低动脉粥样硬化病变过程中炎症因子的表达。还能诱导自噬小体的形成从而发生自噬,而自噬抑制后不仅激活 caspase 通路,还加速了 Bax 的活化而激活线粒体凋亡通路,从而改善动脉粥样硬化病变^[2]。

3.3.4 心力衰竭 关于自噬对心力衰竭的影响,实验性研究发现自噬随着压力负荷的加重而增强,抑制线粒体自噬可促进心肌细胞凋亡,加重病情发展^[33]。在人类扩张型心肌病小鼠模型中也证实,自噬空泡导致心肌细胞组织蛋白酶 D 过度表达,心力衰竭继发于过度自噬后的心肌坏死^[34]。尽管过度的心肌细胞自噬是不利的,但完全阻断的自噬同样可加重心力衰竭的进展,有研究发现组蛋白去乙酰化酶

(HDAC)可减少而不阻断自噬的应激反应,减弱心脏肥厚病理性生长反应,有效抑制心脏后负荷导致的收缩、扩张能力下降而继发的心力衰竭^[35]。自噬基因 Beclin-1 通过与凋亡蛋白 Bcl-2 等通路交叉作用,在心肌细胞损伤时,自噬表现出对凋亡的抑制作用,且对心肌细胞存活率的影响高于细胞凋亡。在心力衰竭发展过程中,凋亡与自噬可相互拮抗,亦可同时或先后存在与特定细胞的死亡过程中^[36,37]。

4 小结与展望

细胞凋亡与自噬之间的多因子、多通路的相互影响,及在相关心血管疾病中具体的调节机制及作用仍存在较多的疑点和难点,凋亡与自噬具有双重性,既有保护作用也可促进疾病发展,在疾病的各个阶段甚至变化的机体状态中二者扮演的角色也迥异。随着细胞凋亡与自噬研究的逐步深入及检测技术的迅速发展,两者的关系及在心血管疾病中的作用受到更多关注,相关药物调节细胞凋亡与自噬之间的关系也得到重视。深入研究不同疾病状态下凋亡与自噬的诱发因素和途径,尤其是两者发挥细胞损伤或细胞保护的分子机制,可为药物途径选择性激活或抑制细胞凋亡或自噬提供准确靶点,有望成为临床心血管疾病综合防治的新思路 and 模式。

参 考 文 献

- 姚树桐,秦树存.内质网应激在动脉粥样硬化发生、发展和防治中的作用[J].中国病理生理杂志,2014,30(2):364-368,384
- 王群.芹菜素调控巨噬细胞自噬和凋亡防治动脉粥样硬化的机制研究[D].广州:南方医科大学硕士学位论文,2015
- 李敏,林俊.细胞凋亡途径及其机制[J].国际妇产科学杂志,2014,41(2):103-107
- Norberg E, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondrial regulation of cell death: processing of apoptosis-inducing factor (AIF) [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 396(1): 95-100
- 杨华,邹利光.凋亡显像在心血管疾病中的应用[J].心脏杂志,2011,23(1):129-131
- 武冬梅,马小亚,李明,等.左旋四氢巴马汀对局灶性脑缺血再灌注大鼠凋亡蛋白 p53、HSP70 表达的影响[J].中国药师,2010,13(6):786-790
- 聂园园,仇小强.心肌细胞凋亡与心血管疾病关系的研究进展[J].实用医学杂志,2012,28(2):324-326
- 李奇恒,苏继源,吴宗贵.红细胞凋亡在心血管相关疾病中的研究进展[J].疑难病杂志,2017,16(2):203-205
- Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research [J]. Cell Res, 2014, 24(1): 9-23
- 陈富华,张明芳,齐元麟.细胞自噬在心血管疾病发病过程中的作用[J].海峡药学,2016,28(10):80-84
- Vacek TP, Vacek JC, Tyagi N. Autophagy and heart failure: a possible role for homocysteine [J]. Cell Biochem Biophys, 2012, 62(1): 1-11
- 李程飞,孙喜庆.自噬在心血管病中的作用[J].心脏杂志,2016,28(2):216-230
- Quimet M, Franklin V, Mak E, et al. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase [J]. Cell Metab, 2011, 13(6): 655-667
- Brooks C, Dong Z. Regulation of mitochondrial morphological dynamics during apoptosis by Bcl-2 family proteins: a key in Bak [J]. Cell Cycle, 2007, 6(24): 3043-3047
- Høyer-Hansen M, Bastholm L, Szytniarowski P, et al. Control of macroautophagy by calcium/calmodulin-dependent kinase kinase-β and Bcl-2 [J]. Mol Cell, 2007, 25(2): 193-205
- Ichimura Y, Komatsu M. Pathophysiological role of autophagy: lesson from autophagy-deficient mouse models [J]. Exp Anim, 2011, 60(329): 329-345
- 17 Rubinstein DC, Marino G, Kroemer G. Autophagy and aging [J]. Cell, 2011, 146: 682-695
- 18 Norman JM, Cohen GM, Bampton ET. The in vitro cleavage of the Atg proteins by cell death proteases [J]. Autophagy, 2010, 6(8): 1042-1056
- 19 Corradetti MN, Inoki K, Bardeesy N, et al. Regulation of the TSC pathway by LKB1: Evidence of a molecular link between tuberous sclerosis complex and Peutz-Jeghers syndrome [J]. Genes Dev, 2004, 18(13): 1533-1538
- 20 韦柳婷,冯洁,莫书荣.PI3K-Akt 信号通路在肿瘤相关性的研究进展[J].肿瘤学杂志,2014,20(4):331-336
- 21 张茂娜,汤志杰,陈莉.自噬-凋亡通路在肿瘤靶向治疗中的意义[J].肿瘤学杂志,2014,20(5):413-418
- 22 尉娜,王建平,路坦.缺氧活化 AMPK/mTOR 通路对脑血管内皮细胞增殖及代谢的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(5):1283-1285
- 23 Cuervo AM. Autophagy and aging: keeping that old broom working [J]. Trends Genet, 2008, 24(12): 604-612
- 24 陈飞.RAS-线粒体依赖的自噬对高糖诱导人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用及其机制研究[D].杭州:浙江大学博士学位论文,2014
- 25 Zhu JH, Gusdon AM, Cimen H, et al. Impaired mitochondrial biogenesis contributes to depletion of functional mitochondria in chronic MPP+ toxicity: dual roles for ERK1/2 [J]. Cell Death Dis, 2012, 3: e312.
- 26 王路乔,黄波,黄茶花,等.自噬抑制剂促进缺氧诱导的大鼠乳鼠心肌细胞凋亡[J].基础医学与临床,2014,34(2):185-189
- 27 Hsu CP, Hariharan N, Alcendor RR, et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase regulates cell survival through autophagy in cardiomyocytes [J]. Autophagy, 2009, 5(8): 1229-1231
- 28 Hoshino A, Mita Y, Okaway Y, et al. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart [J]. Nat Commun, 2013, 4(4): 2308-2310
- 29 Yao T, Ying X, Zhao Y, et al. Vitamin D receptor activation protects against myocardial reperfusion injury through inhibition of apoptosis and modulation of autophagy [J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 22(8): 633-650
- 30 Shen M, Wang L, Wang B, et al. Activation of volume-sensitive outwardly rectifying chloride channel by ROS contributes to ER stress and cardiac contractile dysfunction: involvement of CHOP through Wnt [J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1528
- 31 赵伟,李玉琳,贾立昕,等.自噬相关基因 5 下调抑制血管紧张素 II 介导的巨噬细胞凋亡[J].中国分子心脏病学杂志,2014,14(1):807-811
- 32 杨丽芳.金属硫蛋白的心肌保护机制研究-自噬和凋亡的作用[D].西安:第四军医大学博士学位论文,2014
- 33 Virag JA, Anderson EJ, Kent SD, et al. Cardioprotection via preserved mitochondrial structure and function in the mPer2-mutant mouse myocardium [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305(4): 383-409
- 34 Lu L, Wu W, Yan J, et al. Adriamycin-induced autophagic cardiomyocyte death plays a pathogenic role in a rat model of heart failure [J]. Int J Cardiol, 2009, 134(1): 82-90
- 35 Cao DJ, Wang ZV, Battiprolu PK, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors attenuate cardiac hypertrophy by suppressing autophagy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(10): 4123-4128
- 36 Tian S, Lin J, Jun ZJ, et al. Beclin-1 independent autophagy induced by a Bcl-XL/Bcl-2 targeting compound Z18 [J]. Autophagy, 2010, 6: 1023-1041
- 37 魏景迅,徐会圃,程艳丽,等.凋亡和自噬在氧化应激所致心肌细胞损伤中的作用[J].临床心血管病杂志,2016,32(3):308-313

(2017-04-11 收稿 2017-05-15 修回)